

**PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER**

# Dysfunkcja małych dróg oddechowych – niedoceniane ogniwo patofizjologii astmy

## Small airways dysfunction – unappreciated feature of asthma

Rafał Dobek

II Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Polska

### STRESZCZENIE

Dysfunkcja małych dróg oddechowych (DMDO) występuje w każdym stopniu ciężkości astmy i jest szczególnie nasiloną w astmie ciężkiej. Obecnie nie dysponujemy pojedynczym badaniem diagnostycznym pozwalającym na ocenę zaburzeń przepływu powietrza w zakresie małych oskrzeli. Przełomowe znaczenie ma wieloośrodkowe badanie ATLANTIS (*The Assessment of Small Airways Involvement In Asthma*), w którym zaproponowano stworzenie wielowymiarowego modelu oceny DMDO za pomocą oscylometrii impulsowej, testu wypłukiwania azotu metodą oddechów wielokrotnych, spirometrii i pletyzmografii. Udowodniono, że stosując kombinację tych badań, można potwierdzić występowanie DMDO u 91% chorych na astmę. Możliwość oceny nasilenia DMDO może pozwolić na pogłębienie personalizacji leczenia choroby i stosowanie leków w aerozolach superdrobnocząstkowych u chorych z astmą niekontrolowaną z dużym nasileniem DMDO.

### SŁOWA KLUCZOWE

astma, dysfunkcja małych dróg oddechowych.

### ABSTRACT

Small airway dysfunction (SAD) appears in all asthma severities whereas a lot of studies suggest it's association with particularly severe asthma. Currently, no single diagnostic test is available to detect and evaluate SAD. The ATLANTIS (*The Assessment of Small Airways Involvement In Asthma*) multi-centre study seems to be of great clinical importance. It has been suggested to include multidimensional model of SAD assessment based on impulse oscillometry, spirometry, body plethysmography, multiple breath nitrogen washout and CT scans. Combination of all these methods has been proved to be 91% effective to assess SAD in patients with asthma. The possibility of SAD evaluation might be helpful for personalisation of asthma management and targeted administration of ultra-fine particles aerosols.

### KEY WORDS

asthma, small airways dysfunction.

**ADRES DO KORESPONDENCJI**

Rafał Dobek, II Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, Polska,  
e-mail: rafaldobek@yahoo.com

Astma jest przewlekłą chorobą dróg oddechowych charakteryzującą się występowaniem wielu fenotypów o różnorodnym obrazie klinicznym, których wspólną cechą jest proces zapalny obejmujący oskrzela każdego kalibru. Zrozumienie patofizjologii astmy pozwoliło na wprowadzenie leków przeciwzapalnych podawanych w postaci aerozoli i docierających bezpośrednio do dróg oddechowych. Aerozoloterapia jest jednak metodą wymagającą współpracy i opanowania obsługi stosowanych inhalatorów. Pomimo ogromnego postępu wciąż nie udaje się uzyskać pełnej kontroli astmy u znacznej części chorych. Do przyczyn tego zjawiska mogą należeć: brak przestrzegania zaleceń lekarskich, popełnianie błędów krytycznych w obsłudze inhalatorów, a także brak penetracji aerozolu do małych dróg oddechowych.

Pod względem czynnościowym drogi oddechowe można podzielić na strefę przewodzącą, czyli oskrzela i oskrzeliki, oraz strefę wymiany gazowej. Od wielu lat prowadzone są badania nad znaczeniem dysfunkcji małych dróg oddechowych (DMDO), czyli oskrzeli o wewnętrznej średnicy nieprzekraczającej 2 mm w astmie [1, 2]. Są to obwodowe drogi oddechowe poniżej siódmej generacji podziału, niemające ściany chrząstki. Stanowią one 95% całkowitej pojemności płuc, ale odpowiadają za jedynie 10–20% całkowitego oporu dróg oddechowych. Są one często nazywane „cichą strefą płuc” z powodu braku możliwości ich oceny za pomocą spirometrii [3]. Udowodniono, że w małych drogach oddechowych również toczy się aktywne zapalenie prowadzące do ich zwężenia oraz remodelingu, czyli zmian morfologicznych powodujących trwałą nieodwracalną przebudowę drzewa oskrzelowego [4]. Badania histopatologiczne tkanki płucnej pobranej podczas autopsji oraz biopsji transbronchialnych potwierdzają udział zarówno centralnych, jak i obwodowych dróg oddechowych w patogenezie astmy. W biopsjach stwierdza się zwiększoną liczbę komórek zapalnych w obrębie drobnych dróg oddechowych i przestrzeni pęcherzykowych. DMDO występuje w każdym stopniu ciężkości tej choroby, chociaż w wielu badaniach podkreśla się, że jest szczególnie istotna w astmie ciężkiej i może odpowiadać za 50–90% całkowitego oporu dróg oddechowych [5, 6]. Wydaje się, że ograniczenie przepływu w małych oskrzelach odgrywa w wielu chorych na ciężką astmę zasadniczą rolę. Wyjaśnienie tego zjawiska może mieć istotne znaczenie kliniczne. Przy założeniu, że DMDO pełni istotną funkcję w patofizjologii astmy, zasadne jest stosowanie leków w inhalatorach umożliwiających dotarcie aerozolu do najmniejszych oskrzeli. Nieste-

ty małe drogi oddechowe są trudne do oceny za pomocą dostępnych nieinwazyjnych metod diagnostycznych [7–9]. Dotychczas nie ma pojedynczej metody diagnostycznej, która umożliwiłaby pomiar przepływu powietrza na poziomie małych oskrzeli. Mechanizmy patofizjologiczne w astmie mają charakter wielowymiarowy, dlatego należy raczej poszukiwać panelu metod diagnostycznych, które oceniane razem mogą dać lepszy pogląd na stan małych dróg oddechowych niż jakiegokolwiek pojedyncze badanie. Przykładowo wyniki badań obrazowych, w tym tomografii komputerowej płuc, wymagają korelacji z parametrami uzyskanymi w badaniach czynnościowych.

W ostatnich latach szczególną uwagę budzi oscylometria impulsowa – nieinwazyjne badanie czynnościowe płuc, które jest niezwykle łatwe do wykonania, gdyż wymaga jedynie biernej współpracy ze strony pacjenta [10, 11]. Pomiar wykonywany jest techniką oscylacji wymuszonych, która pozwala ocenić ograniczenie przepływu powietrza w oskrzelach. W odróżnieniu od spirometrii oscylometria impulsowa nie wymaga wykonywania forsownych manewrów oddechowych. Badanie to jest wykorzystywane od lat 90. XX wieku jako alternatywna metoda badań czynnościowych układu oddechowego, zwłaszcza u dzieci. Oscylometria impulsowa opisuje zależność ciśnienia i przepływu oscylacji w zakresie częstotliwości od 4 do 32 Hz i umożliwia analizy matematyczne oporów: rezystancji (R) i reaktancji (X). Najważniejsze mierzone parametry to: R5–R20 (opór dróg oddechowych w zakresie częstotliwości 5–20 Hz), AX – obszar reaktancji, X5 – reaktancja przy częstotliwości 5 Hz. Badanie oscylometryczne polega na kilkudziesięciosekundowym spokojnym oddychaniu przez ustnik. Do dróg oddechowych są dostarczane impulsy ciśnienia wymuszającego, a program komputerowy analizuje zmiany wartości ciśnień i przepływów powietrza, co umożliwia pomiar oporów w oskrzelach. Badanie jest bardzo łatwe do wykonania i prawie nie wymaga wysiłku i współpracy. W porównaniu z spirometrią oscylometria ma znacznie większą czułość w ocenie obwodowych, małych dróg oddechowych [12].

Innym badaniem przydatnym w ocenie małych dróg oddechowych jest test wyplukiwania azotu metodą oddechów wielokrotnych (*multiple breath nitrogen washout* – MBNW), który umożliwia pomiar homogenności wentylacji i stanowi źródło informacji o stopniu oraz lokalizacji niejednorodności wentylacji płuc [13–15]. W tym badaniu analizie podlegają procesy zachodzące na poziomie 8–23 generacji oskrzelików o średnicy poniżej 2 mm. Istotne parametry mierzone w MBNW to:  $S_{cond}$  (*phase III*

*slope index of conductive ventilation inhomogeneity*) – wskaźnik zaburzeń w strefie przewodzącej proksymalnej do oskrzelików końcowych oraz  $S_{acin}$  (*phase III slope index of acinar ventilation inhomogeneity*) – wskaźnik zaburzeń wentylacji w pęcherzykach płucnych.

Przełomowe znaczenie w poszukiwaniu metody oceny drobnych dróg oddechowych ma wielośrodkowe badanie ATLANTIS (*The Assessment of Small Airways Involvement In Asthma*), które po raz pierwszy uwzględnia parametry uzyskane z badań zarówno czynnościowych, jak i obrazowych płuc [16]. Celem tego badania było opracowanie kombinacji badań diagnostycznych, które pozwolą na wiarygodną ocenę DMDO, a także stworzenie prostego algorytmu możliwego do zastosowania w praktyce klinicznej. Badanie przeprowadzono w 29 ośrodkach w 9 krajach i wzięło w nim udział 773 chorych na astmę oraz 99 osób w grupie kontrolnej bez rozpoznania astmy lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z prawidłowymi wynikami badań czynnościowych płuc. U uczestników badania wykonano liczne procedury, w tym ocenę kontroli astmy (testy ACT i ACQ), ocenę jakości życia w astmie (test miniAQLQ), badania czynnościowe płuc: spirometrię, pletyzmografię, badanie tlenu azotu w wydychanym powietrzu, oscylometrię impulsową, MBNW oraz pomiar nadreaktywności oskrzeli w próbie metacholinowej. Ponadto wykonywano tomografię komputerową klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości z oceną densytometrii i geometrii małych dróg oddechowych oraz bronchofiberoskopię z pobraniem materiału do badań histopatologicznych.

Z klinicznego punktu widzenia należy podkreślić, że DMDO jest skorelowana z ciężkością astmy i można ją ocenić za pomocą oscylometrii, MBWN, spirometrii i pletyzmografii. W badaniu ATLANTIS stwierdzono, że nieprawidłowe wartości X5 (reaktancji przy częstotliwości 5 Hz),  $S_{cond}$  (heterogenności wentylacji w strefie przewodzącej płuc), RV/TLC, R5–R20 (opór dróg oddechowych w zakresie częstotliwości 5–20 Hz) i R5 mają najwyższą dodatnią korelację ze stopniem ciężkości astmy według GINA. Ciężkość astmy korelowała także z FEV1, FEF50 i FEV1/FVC. Opracowano model kliniczny, który zawiera zmienne z trzech domen najsilniej korelujące z DMDO. Są to R5–R20, AX, X5, FEF50 i FEF50–75 skorygowane do FVC w pierwszej domenie,  $S_{acin}$  oraz RV/TLC w drugiej domenie i  $S_{cond}$  w trzeciej domenie. Potwierdzono, że u chorych z najwyższym wskaźnikiem DMDO występowała najsłabsza kontrola astmy. Ze względu na zsumowany indeks zmiennych, DMDO była stwierdzana aż u 90,7% chorych na astmę uczestniczących w badaniu. Oczywiście natężenie DMDO jest różne w poszczególnych grupach chorych, najsilniejsze u chorych klasyfikowanych jako GINA4 i GINA5. Próbowano opracować także indeks DMDO oparty na wynikach badań obrazo-

wych płuc (tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości), jednak nie udało się wykazać jego zgodności z indeksem klinicznym. Stwierdzono również, że parametry oscylometryczne R5–R20, AX i X5 korelowały z prawdopodobieństwem zaostrzeń astmy.

U około 50–60% chorych na astmę nie uzyskuje się pełnej kontroli pomimo leczenia zgodnie z rekomendacjami. Jedną z potencjalnych przyczyn tego zjawiska może prawdopodobnie być nieleczona DMDO. W badaniu ATLANTIS wykazano bardzo silną korelację testów kontroli astmy z nasileniem DMDO. Niski wynik kontroli astmy mierzony ACT korelował z podwyższeniem wartości R5 i AX. W innym badaniu poprawę parametru  $S_{acin}$  bez zmian w  $S_{cond}$  stwierdzono u osób dorosłych z rozpoznaniem astmy po zmianie preparatu glikokortykosteroidu wziewnego na aerozol superdrobnocząstkowy [17]. Prawdopodobnie stosowanie aerozoli superdrobnocząstkowych może być korzystne u chorych na astmę z dużym nasileniem DMDO. W niedawno opublikowanym badaniu stwierdzono, że kombinacja beklometazonu z formoterolem w aerozolu superdrobnocząstkowym poprawia istotnie parametry kliniczne i czynnościowe, tj. R5–R20, RV/TLC i CAT, u chorych na astmę poprzez bezpośredni wpływ na DMDO. Zmiana wyniku CAT istotnie korelowała z R5–R20 i RV/TLC [18]. Aerozole superdrobnocząstkowe są między innymi generowane przez inhalatory ciśnieniowe. Duże zainteresowanie budzi problem wpływu tego typu inhalatorów zawierających gaz nośnikowy na globalny efekt cieplarniany i pozostawiany przez te urządzenia ślad węglowy. Obecnie trwają badania nad zmianą nośnika z HFA134a na HFA152 pozwoli zmniejszyć ślad węglowy inhalatorów ciśnieniowych o około 80–90% [19].

Rozwój aerozoloterapii zmierza również w kierunku wprowadzenia nowoczesnych inhalatorów proszkowych o podobnie wysokiej frakcji superdrobnocząstkowej jak w przypadku inhalatorów ciśnieniowych. W badaniu oceniającym obwodową depozycję płucną różnych aerozoli proszkowych zastosowano nowatorską metodę funkcjonalnego obrazowania dróg oddechowych (*functional respiratory imaging* – FRI), które składa się z trójwymiarowych modeli płuc uzyskanych za pomocą HRCT w połączeniu z komputerową analizą przepływów [20]. Metoda ta stanowi kolejny krok w ocenie DMDO i jej znaczenia w skuteczności aerozoloterapii. Jednym z najbardziej innowacyjnych inhalatorów proszkowych jest NEXThaler®, który umożliwia generację beklometazonu i/lub formoterolu o niezwykle korzystnych parametrach chmury aerozolowej. W licznych pomiarach stwierdzono, że FPF (*fine particle fraction*, frakcja cząstek drobnych o średnicy 1–5  $\mu\text{m}$ ) wynosi aż 45–70%, a MMAD (*mass median aerodynamic diameter* – mediana rozkładu masyowego aerodynamicznej wielkości cząstek) 1,4–1,5  $\mu\text{m}$

przy depozycji płucnej leku 40–56% dawki emitowanej. Te parametry umiejscawiają NEXThaler® na czele inhalatorów proszkowych. NEXThaler® jest inhalatorem typu rezerwuarowego, wielodawkowym, uruchamianym wdechem o średnio wysokiej wartości oporu wewnętrznego o wartości 0,036 kPa i 0,5 l/min w typowych warunkach przepływu i spadków oporu – 55 l/min i 4 kPa [21, 22]. Inhalator jest wyposażony w innowacyjne rozwiązania techniczne, między innymi system BAM (*breath-actuated mechanism*), który umożliwia zdeponowanie leku głównie w dolnych drogach oddechowych oraz wzrost frakcji drobnych cząstek (FPF). System BAM zwiększa depozycję płucną o około 6–20%. Inhalator NEXThaler® uwalnia dawkę aerozolu przy osiągnięciu przepływu wdechowego 35 l/min, a optymalny przepływ wdechowy dla tego inhalatora to około 55 l/min. Depozycja płucna aerozolu generowanego przez ten inhalator jest podobna do depozycji płucnej superdrobnocząstkowego aerozolu z pMDI i jest zdecydowanie wyższa niż dla innych inhalatorów proszkowych [23].

W podsumowaniu należy podkreślić, że DMDO ma bardzo istotne znaczenie w patofizjologii astmy w każdym stopniu ciężkości. W badaniu ATLANTIS stwierdzono, że występuje ona u 91% chorych na astmę i jest szczególnie nasiloną w astmie ciężkiej. Pomimo że nie ma pojedynczego badania oceniającego DMDO, to połączenie wyników uzyskanych z oscylometrii, MBNW, spirometrii i pletyzmografii pozwala na ocenę rozległości DMDO. Parametry R5–R20, AX i X5 także umożliwiają ocenę ryzyka zaostrzeń. U chorych z dużym nasileniem DMDO wydaje się zasadne stosowanie leków docierających do najbardziej obwodowych dróg oddechowych, przede wszystkim w postaci aerozoli superdrobnocząstkowych.

## KONFLIKT INTERESÓW

Artykuł objęty grantem edukacyjnym firmy Chiesi Poland Sp. z o.o.

## PIŚMIENICTWO

- Gustafsson PM. Peripheral airway involvement in CF and asthma compared by inert gas washout. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 168-76.
- Van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS, van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 646-57.
- Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 497-506.
- Nihlberg K, Andersson-Sjöland A, Tufvesson E, et al. Altered matrix production in the distal airways of individuals with asthma. *Thorax* 2010; 65: 670-6.
- Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 1355-60.
- Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, et al. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1016-23.
- McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J* 2014; 1: 25898.
- Postma DS, Brightling C, Fabbri L, et al. Unmet needs for the assessment of small airways dysfunction in asthma: introduction to the ATLANTIS study. *Eur Respir J* 2015; 45: 1534-8.
- Anderson WJ, Zajda E, Lipworth BJ. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 185-9.
- Manoharan A, Anderson WJ, Lipworth J, Lipworth BJ. Assessment of spirometry and impulse oscillometry in relation to asthma control. *Lung* 2015; 193: 47-51.
- Short PM, Anderson WJ, Manoharan A, Lipworth BJ. Usefulness of impulse oscillometry for the assessment of airway hyperresponsiveness in mild-to-moderate adult asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 115: 17-20.
- Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse oscillometry: interpretation and practical applications. *Chest* 2014; 146: 841-7.
- Robinson PD, Goldman MD, Gustafsson PM. Inert gas washout: theoretical background and clinical utility in respiratory disease. *Respiration* 2009; 78: 339-55.
- Singer F, Houlzt B, Latzin P, et al. A realistic validation study of a new nitrogen multiple-breath washout system. *PLoS One* 2012; 7: e36083.
- Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single-breath tests. *Eur Respir J* 2013; 41: 507-22.
- Postma DS, Brightling C, Baldi S, et al.; ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 402-16.
- Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, Vincken W. The functional benefit of anti-inflammatory aerosols in the lung periphery. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 340-6.
- Pisi R, Aiello M, Piraino A, et al. Beclomethasone/formoterol in extra-fine formulation improves small airway dysfunction in COPD patients. *Pulm Ther* 2021; 7: 133-43.
- Panigone S, Sandri F, Ferri R, et al. Environmental impact of inhalers for respiratory diseases: decreasing the carbon footprint while preserving patient-tailored treatment. *BMJ Open Respir Res* 2020; 7: e000571.
- Watz H, Barile S, Guastalla D, et al. Targeting the small airways with inhaled corticosteroid/long-acting beta agonist dry powder inhalers: a functional respiratory imaging study. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2021; 34: 280-92.
- Corradi M, Chrystyn H, Cosio BG, et al. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclomethasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. *Expert Opin Drug Deliv* 2014; 11: 1497-506.
- Virchow JC, Poli G, Herpich C. Lung deposition of the dry powder fixed combination beclomethasone dipropionate plus formoterol fumarate using NEXThaler® device in healthy subjects, asthmatic patients, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2018; 31: 269-80.
- Farkas A, Lewis D, Chur T, et al. Experimental and computational study of the effect of breath-actuated mechanism built in the NEXThaler® dry powder inhaler. *Int J Pharm* 2017; 533: 225-35.